

Docket No. 220104US0CONT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Takaaki SEKIYAMA, et al.

GAU:

SERIAL NO: New Application

EXAMINER:

FILED: Herewith

FOR: PROCESS FOR PRODUCING NEW OXAZEPINE DERIVATIVES

REQUEST FOR PRIORITY

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS
WASHINGTON, D.C. 20231

SIR:

- ☒ Full benefit of the filing date of U.S. International Application Number PCT/JP00/05967, filed September 1, 2000, is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e).
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

COUNTRY

Japan

APPLICATION NUMBER

11-250298

MONTH/DAY/YEAR

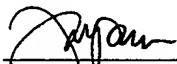
September 3, 1999

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☐ are submitted herewith
- ☒ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s)
- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon

Registration No. 24,618

William E. Beaumont

Registration No. 30,996



22850

Tel. (703) 413-3000
Fax. (703) 413-2220
(OSMMN 10/98)

4
7/5/02
89





10/086,781
OP02014

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月 3日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第250298号

[ST.10/C]:

[JP1999-250298]

出願人

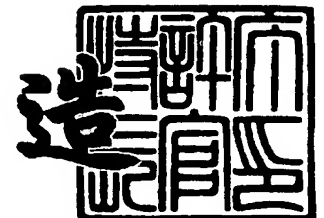
Applicant(s):

味の素株式会社

2002年 3月19日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2002-3018254

【書類名】 特許願

【整理番号】 99-197

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1
 味の素株式会社 医薬研究所内

 【氏名】 関山 隆顕

【発明者】

 【住所又は居所】 三重県四日市市大字日永 1 7 3 0 番地
 味の素株式会社 東海工場内

 【氏名】 松沢 俊博

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1
 味の素株式会社 医薬研究所内

 【氏名】 山本 崇

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1
 味の素株式会社 医薬研究所内

 【氏名】 谷田貝 正宣

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1
 味の素株式会社 医薬研究所内

 【氏名】 江崎 純子

【特許出願人】

 【識別番号】 000000066

 【氏名又は名称】 味の素株式会社

 【代表者】 江頭 邦雄

 【電話番号】 044-244-7182

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011202

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

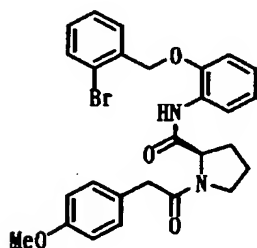
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規オキサゼピン誘導体の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 (2) で示される (R) - 1 - [(4 - メトキシフェニル) アセチル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - (2 - ブロモベンジルオキシ) フェニル] アミドを

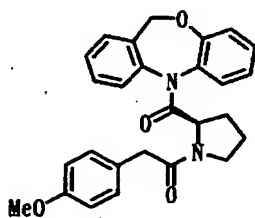
【化 1】



(2)

分子内アリール化して下記式 (3) で示される (R) - [[2 - (5, 11 - ジヒドロ - ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボニル) ピロリジン] - 1 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノンを得、

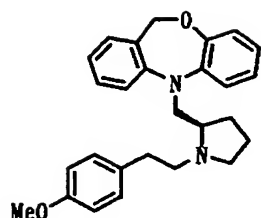
【化 2】



(3)

これをさらに還元することによる下記式 (1) で示される (R) - (+) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - メトキシフェネチル) - 2 - ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンの製造方法。

【化3】



(1)

【請求項2】 分子内アリール化で得られる式(3)で示される(R)-[[2-(5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンを晶析し、結晶を単離後還元に付す請求項1記載の製造方法。

【請求項3】 上記式(2)で示される(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ブロモベンジルオキシ)フェニル]アミド。

【請求項4】 上記式(3)で示される(R)-[[2-(5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノン。

【請求項5】 (R)-[[2-(5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンの結晶。

【請求項6】 下記aまたはbのいずれかの条件を満たす請求項5記載の結晶。

a : 融点、132-134° C

b : 粉末X線結晶解析 $2\theta = 7.9^\circ \quad 9.0^\circ \quad 14.4^\circ \quad 23.8^\circ$

【請求項7】 下記aまたはbの少なくとも一つの条件を満たす請求項5記載の結晶。

a : 融点 : 148-150° C

b : 粉末X線結晶解析 $2\theta = 12.5^\circ \quad 18.5^\circ \quad 19.3^\circ \quad 21.1^\circ \quad 21.4^\circ$

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、カルシウムチャネル拮抗作用を有し、消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群等の腸疾患の治療又は予防処置に有用な5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体の製造方法、更に詳しくは5, 11-ジヒドロ-5-〔1-（4-メトキシフェネチル）-2-ピロリジニルメチル〕ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピンの製造方法に関する。

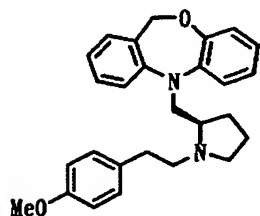
【0002】

【従来技術】

下記式（1）で示される（R）-（+）-5, 11-ジヒドロ-5-〔1-（4-メトキシフェネチル）-2-ピロリジニルメチル〕ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピンはカルシウムチャネル拮抗作用を有し、消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群等の腸疾患治療又は予防処置に有用であることが知られている（WO97/33885）。

【0003】

【化4】



(1)

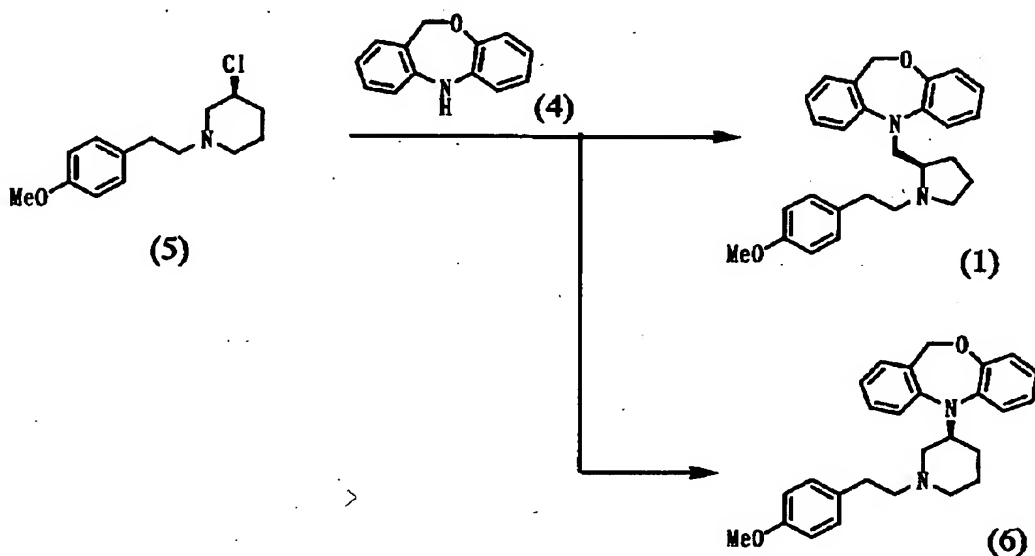
【0004】

上記公報には（R）-（+）-5, 11-ジヒドロ-5-〔1-（4-メトキシフェネチル）-2-ピロリジニルメチル〕ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン（1）の合成方法として下記のルートが示されているが、原料の5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン（4）に（S）-（+）-3-クロロ-1-（4-メトキシフェネチル）ピペリジン（5）を反応させた際に、目的とする式（1）の化合物以外に、副生成物である（S）-5, 11

ージヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン(6)が大量に生成してしまい、目的とする化合物を得るためにはカラムクロマトグラフィー等の工業的に煩雑な精製方法を用いる必要があった。

【0005】

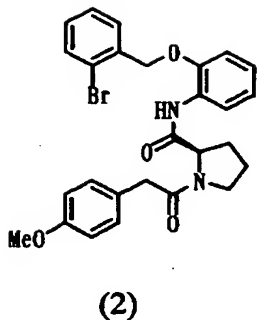
【化5】



【0006】

一方、EP404359には本願発明の化合物のオキサゼピン部分が、チアゼピンである化合物の製造方法が記載されており、本発明者らは、EP404359記載の方法を参考にして、下記式(2)で示される化合物を還元し、(R)-2-(2-ブロモベンジルオキシ)-N-[[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピロリジン-2-イル]メチル]アニリンを得、これをさらに分子内アリール化して目的とする式(1)の化合物を得ることを試みたが、還元の際に副生成物である(R)-2-[N-[[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピロリジン-2-イル]メチル]アミノ]フェノールが大量に生成してしまい、目的とする化合物を効率よく得ることはできなかった。

【化 6】



【0007】

【発明が解決しようとする課題】

5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンの、工業的に有用な製造方法を確立することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記の問題点を解決すべく鋭意検討を行った結果、D-プロリンに4-メトキシフェニルアセチルクロライドを反応させて得られる(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸を、混合酸無水物化し、これに2-(2-ブロモベンジルオキシ)アニリン塩酸塩を反応させて得られる(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ブロモベンジルオキシ)フェニル]アミドを分子内アリール化し、(R)-[[2-(5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンを得、これをさらに還元することにより目的の(R)-(+) -5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが得られることを見だし、本発明を完成させるに至った。

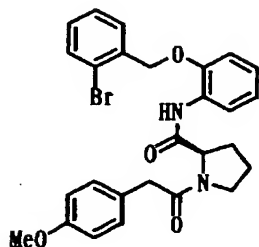
【0009】

すなわち本発明は、下記式(2)で示される(R)-1-[(4-メトキシフ

エニル) アセチル] ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ブロモベンジル
オキシ) フェニル] アミドを

【0010】

【化7】



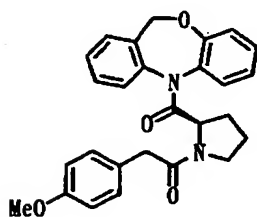
(2)

【0011】

分子内アリール化して下記式(3)で示される(R)-[[2-(5,11-ジ
ヒドロ-ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリ
ジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンを得、

【0012】

【化8】



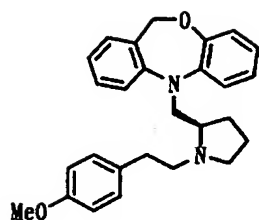
(3)

【0013】

これをさらに還元することによる下記式(1)で示される(R)-(+)-5,
11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメ
チル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンの製造方法である。

【0014】

【化9】



(1)

【0015】

さらに、本発明は、上記製造方法において、上記式(3)で示される(R)-[[2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンを晶析して、結晶を単離する工程を含む製造方法である。

【0016】

また、本発明は、上記製造における重要原料である、上記式(2)で示される(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ブロモベンジルオキシ)フェニル]アミド、及び上記製造における重要中間体である、上記式(3)で示される(R)-[[2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノン、及びその結晶である。

【0017】

【発明の実施の形態】

本発明の製造方法における原料であり、かつ本発明の化合物である(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ブロモベンジルオキシ)フェニル]アミド(2)は、下記反応式に示すようにD-プロリン(7)に4-メトキシフェニルアセチルクロライド(8)を反応させて(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸(9)を得、これを常法により混合酸無水物化し、さらに2-(2-ブロモベンジルオキシ)アニリン塩酸塩(10)を反応させることにより得るこ

とができる。反応で得られた (R) - 1 - [(4 - メトキシフェニル) アセチル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - (2 - ブロモベンジルオキシ) フェニル] アミド (2) は、そのまま用いることもできるが、例えば晶析等により精製して用いることが好ましい。

【0018】

目的の (R) - (+) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - メトキシフェネチル) - 2 - ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (1) を得るには、上記製造方法で得られる (R) - 1 - [(4 - メトキシフェニル) アセチル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - (2 - ブロモベンジルオキシ) フェニル] アミド (2) を分子内アリール化し、(R) - [[2 - (5, 11 - ジヒドロ - ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボニル) ピロリジン] - 1 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノン (3) を得、これをさらに還元すればよい。

【0019】

分子内アリール化は、(R) - 1 - [(4 - メトキシフェニル) アセチル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - (2 - ブロモベンジルオキシ) フェニル] アミド (2) を溶媒に溶解させ、これに銅やその塩等の金属触媒と、適当な無機塩基を添加し、不活性ガス気流下、溶媒の沸点にもよるが、100度～150度で8～200時間反応させればよい。溶媒としては、トルエン、ピリジン、ピコリン、エチルピリジン、DMF、ジフェニルエーテル等があげられる。

好ましくは、臭化第一銅を触媒とし、1～3当量の炭酸カリウムを添加し、ピリジンまたは、ピコリンを溶媒として、不活性ガス気流下、115度～140度で10～100時間反応させればよい。

【0020】

上記の反応で得られる、(R) - [[2 - (5, 11 - ジヒドロ - ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボニル) ピロリジン] - 1 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノン (3) は反応液を、抽出、シリカゲルクロマトグラフィー等で精製し、次の反応に用いることができるが、そのまま次の反応に用いることもできるし、結晶化を行うことにより最終目的化合物におけ

る、純度を向上させることができる。結晶化は例えば反応液から抽出して得た化合物(3)を含む残さを例えばトルエン等の溶媒に溶解し、冷却して結晶を析出させる。この際に、化合物(3)の濃度が40～50wt%になるように溶媒に溶解し、20～30度で晶析することで、結晶が取得できる(結晶1)。また、化合物(3)濃度が10～30wt%になるようにトルエンに溶解し、10度まで冷却することで他の結晶が取得できる(結晶2)。

結晶1は、器壁にガラス状の結晶が鱗状に析出するのに対し、結晶2は粒度の細かい懸濁液を与える。また、結晶1はトルエンに懸濁して10度～50度で攪拌することによって結晶2に転移することができる。

【0021】

次の還元反応は、上記で得られた(R)-[2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノン(3)を溶媒に溶解させ、これに水素化ホウ素ナトリウム、三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体を添加し、不活性ガス気流下、5度～60度で、4～70時間反応させればよい。溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル類があげられる。また、溶媒には、トルエンが0～50%含まれていてもよい。

好ましくは、3～6当量の水素化ホウ素ナトリウムを含むテトラヒドロフランの懸濁液を0～10度に冷却し、この懸濁液に式(3)の化合物をテトラヒドロフランに溶解して加える。

この溶液に4～6当量の三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体を滴下し、0～10度で1～20時間攪拌した後、30～40度で10～60時間攪拌する。

目的とする式(1)の化合物は、反応液に6～8当量の水酸化ナトリウム水溶液を加え、50～60度で1～4時間攪拌した後、反応液から抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製して得ることができる。

また、反応液から抽出した式(1)の化合物は、適当な塩化水素源を用いて塩酸塩に誘導して結晶として得ることもできる。

【0022】

【実施例】

次に、分析に用いた液体クロマトグラフィーの条件を記す。

カラム YMC-Pack ODS-AM AM-302

4.6 mm I. D. x 150 mm

溶媒 A液: 0.1% TFA

B液: アセトニトリル

A : B = 60 : 40 → 8 : 82 / 35 min

流速 1 mL / min

検出法 UV 254 nm

カラム温度 40° C

注入量 10 μL

【0023】

[参考例1]

(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸(9)の調製

D-プロリン(430 g、3.73 mol)を水(4.30 L)に溶解し、アセトン(2.15 L)と6M 水酸化ナトリウム水溶液(0.645 L)を加えた。5℃に冷却した後、4-メトキシフェニルアセチルクロライド(696 g、3.73 mol)をアセトン(1.29 L)に溶解した溶液を滴下した。この時、6M 水酸化ナトリウム水溶液を同時に滴下し、pHを13-14に維持した。滴下終了後、反応液を約5.5 Lまで減圧濃縮した。この濃縮液を6M 塩酸(1.29 L)中に滴下し、終夜で攪拌した。析出した結晶を濾過して(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸(953 g、95%)を得た。

【0024】

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.93-2.11(m, 3H), 2.32(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.67(s, 2H), 3.78(s, 3H), 4.58(m, 1H), 6.86(d-like, 2H), 7.18(d-like, 2H), 9.90(br, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 24.8, 27.5, 40.8, 47.9, 55.3, 60.0, 114.2, 125.3, 130.0, 158.7, 172.6, 173.2.

ESI MASS m/z (MH^+) 264.

【0025】

〔実施例 1〕

(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ブロモベンジルオキシ)フェニル]アミド(2)の調製

参考例 1 で得られた (R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 (953 g、3.55 mol) を酢酸エチル (12.1 L) に懸濁し、5℃に冷却して N-メチルモルホリン (441 mL、4.01 mol) を加えた。10℃以下を維持してクロロギ酸エチル (373 mL、3.90 mol) を滴下し、滴下終了後、5℃で 1 時間攪拌した。この溶液に 2-(2-ブロモベンジルオキシ)アニリン塩酸塩 (1.19 kg、3.55 mmol) を加え、5℃で 1 時間攪拌し、その後、25℃に昇温して 2 時間攪拌した。この反応液に水 (3.74 L) を加えて洗浄し、得られた有機層をさらに水で洗浄した。得られた有機層を減圧濃縮した後、ヘプタンを添加して室温で終夜で攪拌した。析出した結晶を濾過して (R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ブロモベンジルオキシ)フェニル]アミド (1.69 kg、90%) を得た。

【0026】

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.82-2.03(m, 2H), 2.12(m, 1H), 2.47(m, 1H), 3.40-3.60(m, 4H), 3.75(s, 3H), 4.78(dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 6.78(d-like, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.87(dd, $J=7.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.93-7.03(m, 2H), 7.10(d-like, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.19(m, 1H), 7.28(dt, $J=7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.55-7.62(m, 2H), 8.35(dd, $J=7.4, 2.2$ Hz, 1H), 9.27(br, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 25.0, 27.6, 40.7, 47.6, 55.2, 60.9, 70.3, 111.8, 114.0, 120.4, 121.5, 123.8, 126.1, 127.7, 129.4, 129.5, 130.0, 132.6, 135.9, 147.2, 158.5, 169.3, 171.5.

ESI MASS m/z (M^+) 523.

【0027】

〔実施例 2〕

(R) - [[2 - (5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン-5-カルボニル) ピロリジン] -1-イル] -2- (4-メトキシフェニル) エタノン (3) の調製

(R) - 1 - [(4-メトキシフェニル) アセチル] ピロリジン-2-カルボン酸 [2 - (2-ブロモベンジルオキシ) フェニル] アミド (1.69 kg、3.20 mol) と臭化第一銅 (23.0 g、0.16 mol)、炭酸カリウム (443 g、3.20 mol) をピリジン (4.19 L) に加えて、窒素雰囲気下で、還流下、100時間攪拌した。室温に冷却後、トルエン (8.4 L) を加え、6M 塩酸 (9.17 L、55.0 mol) を加えて洗浄した。得られた有機層を1M 塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒 (3:2) で溶出して (R) - [[2 - (5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン-5-カルボニル) ピロリジン] -1-イル] -2- (4-メトキシフェニル) エタノン (1.35 kg、95%) を無色油状物として得た。

【0028】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.7-2.4(m, 4H), 3.4-3.9(m, 4H), 3.77(s, 3H), 4.7-4.8(m, 2H), 5.73(m, 1H), 6.4(m, 1H), 6.7-7.6(m, 11H).

ESI MASS m/z 443 (MH^+), 465 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

【0029】

[実施例3]

(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5 - [1 - (4-メトキシフェネチル) -2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (1) 塩酸塩の調製

水素化ホウ素ナトリウム (400 g、10.57 mol) をテトラヒドロフラン (10.77 L) に懸濁し、5℃に冷却した。窒素雰囲気下で、この懸濁液に (R) - [[2 - (5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン-5-カルボニル) ピロリジン] -1-イル] -2- (4-メトキシフェニル) エタノン (1.35 kg、3.04 mol) のテトラヒドロフラン (2.

69 L) 溶液を加え、さらに、三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体 (1.9 kg、14.10 mol) を 10℃ 以下を維持して滴下した。滴下終了後、5℃ で 1 時間攪拌、その後、40℃ に昇温して 14 時間攪拌した。5℃ に冷却した後、1.5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (13.6 L) を滴下し、滴下終了後、60℃ で 2 時間攪拌した。この溶液を室温まで冷却し、トルエン (8.1 L) を加えて抽出した。得られた有機層を約 7.5 L まで減圧濃縮し、さらに 3 回水洗した。この洗浄液の有機層を 30℃ に昇温し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.941 L、3.01 mol) を滴下した後、5℃ で終夜で攪拌した。析出した結晶を濾過した後、2-プロパノールから再結晶して (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩 (1.00 kg、73%) を白色結晶として得た。

【0030】

なお、本化合物のスペクトルは WO 97/33885 に記載のものと一致した。

【0031】

【実施例 4】

(R) - [[2-(5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン-5-カルボニル) ピロリジン] -1-イル] -2-(4-メトキシフェニル) エタノン (3) の結晶 1 の調製

(R) - 1 - [(4-メトキシフェニル) アセチル] ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ブロモベンジルオキシ) フェニル] アミド (1.26 kg、2.40 mol) と臭化第一銅 (17.3 g、0.12 mol)、炭酸カリウム (996 g、7.20 mol) を 4-ピコリン (3.14 L) に加えて、窒素雰囲気下で、130℃ で 19 時間攪拌した。室温に冷却後、トルエン (6.28 L) を加え、6 M 塩酸 (7.38 L、44.3 mol) を加えて洗浄した。得られた有機層を 1 M 塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄した。有機層を 25℃ で減圧濃縮して (R) - [[2-(5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン-5-カルボニル) ピロリジン] -1-イル] -2-(4-メ

トキシフェニル) エタノンの濃度を 50 wt % に調整した。この溶液を室温で終夜で静置した。析出した結晶を濾過して (R) - [[2 - (5, 11 - ジヒドロ - ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボニル) ピロリジン] - 1 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノン (733 g, 69%) を黄白色結晶として得た。本晶析の前後で、(R) - [[2 - (5, 11 - ジヒドロ - ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボニル) ピロリジン] - 1 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノンの HPLC におけるエリア純度は 83.1% から 99.1% に向上した。

【0032】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.7-2.4(m, 4H), 3.4-3.9(m, 4H), 3.77(s, 3H), 4.7-4.8(m, 2H), 5.73(m, 1H), 6.4(m, 1H), 6.7-7.6(m, 11H).

ESI MASS m/z 443 (MH^+), 465 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

融点: 132-134° C

粉末 X 線結晶解析 $2\theta = 7.9^\circ \quad 9.0^\circ \quad 14.4^\circ \quad 23.8^\circ$

【0033】

【実施例 5】

(R) - [[2 - (5, 11 - ジヒドロ - ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボニル) ピロリジン] - 1 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノン (3) の結晶 2 の調製

(R) - 1 - [(4 - メトキシフェニル) アセチル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - (2 - ブロモベンジルオキシ) フェニル] アミド (1.07 kg, 2.00 mol) と臭化第一銅 (14.4 g, 0.1 mol)、炭酸カリウム (829 g, 6.00 mol) を 4 - ピコリン (2.62 L) に加えて、窒素雰囲気下で、130°C で 20 時間攪拌した。室温に冷却後、トルエン (5.23 L) を加え、6M 塩酸 (6.15 L, 36.9 mol) を加えて洗浄した。得られた有機層を 1M 塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄した。有機層を 50°C で減圧濃縮して (R) - [[2 - (5, 11 - ジヒドロ - ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボニル) ピロリジン] - 1 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノンの濃度を 20 wt % に調整した。この溶液を終夜で攪拌

し、5℃まで冷却した。析出した結晶を濾過して(R)-[[2-(5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノン(733g、69%)を黄白色結晶として得た。本晶析の前後で、(R)-[[2-(5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンのHPLCにおけるエリア純度は89.4%から97.8%に向上した。

【0034】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.7-2.4(m, 4H), 3.4-3.9(m, 4H), 3.77(s, 3H), 4.7-4.8(m, 2H), 5.73(m, 1H), 6.4(m, 1H), 6.7-7.6(m, 11H).

ESI MASS m/z 443 (MH^+), 465 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

融点: 148-150° C

粉末X線結晶解析 $2\theta = 12.5^\circ$ 18.5° 19.3° 21.1° 21.4°

【0035】

【実施例6】

(R)-[[2-(5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノン(3)の結晶1から結晶2への転移

実施例4で得られた(R)-[[2-(5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンの結晶1(1.34g)をトルエン(6mL)に懸濁し、10℃で47時間攪拌した。懸濁液中の結晶を濾過して(R)-[[2-(5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンの結晶2(1.04g、78%)を黄白色結晶として得た。

【0036】

【発明の効果】

5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンを高収率で得る事が可能

となり、工業的に有用な方法を提供できた。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンの工業的に有用な製造方法を確立する。

【解決手段】 (R)-1-[(4-メトキシフェニル) アセチル] ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ブロモベンジルオキシ) フェニル] アミドを分子内アリル化し、(R)-[[2-(5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン-5-カルボニル) ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル) エタノンを得、これをさらに還元する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成 1 1 年 特許願 第 2 5 0 2 9 8 号
受付番号	5 9 9 0 0 8 5 9 6 4 8
書類名	特許願
担当官	第八担当上席 0 0 9 7
作成日	平成 1 1 年 9 月 7 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年 9月 3日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0000000066]

1. 変更年月日 1991年 7月 2日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都中央区京橋1丁目15番1号
氏 名 味の素株式会社